



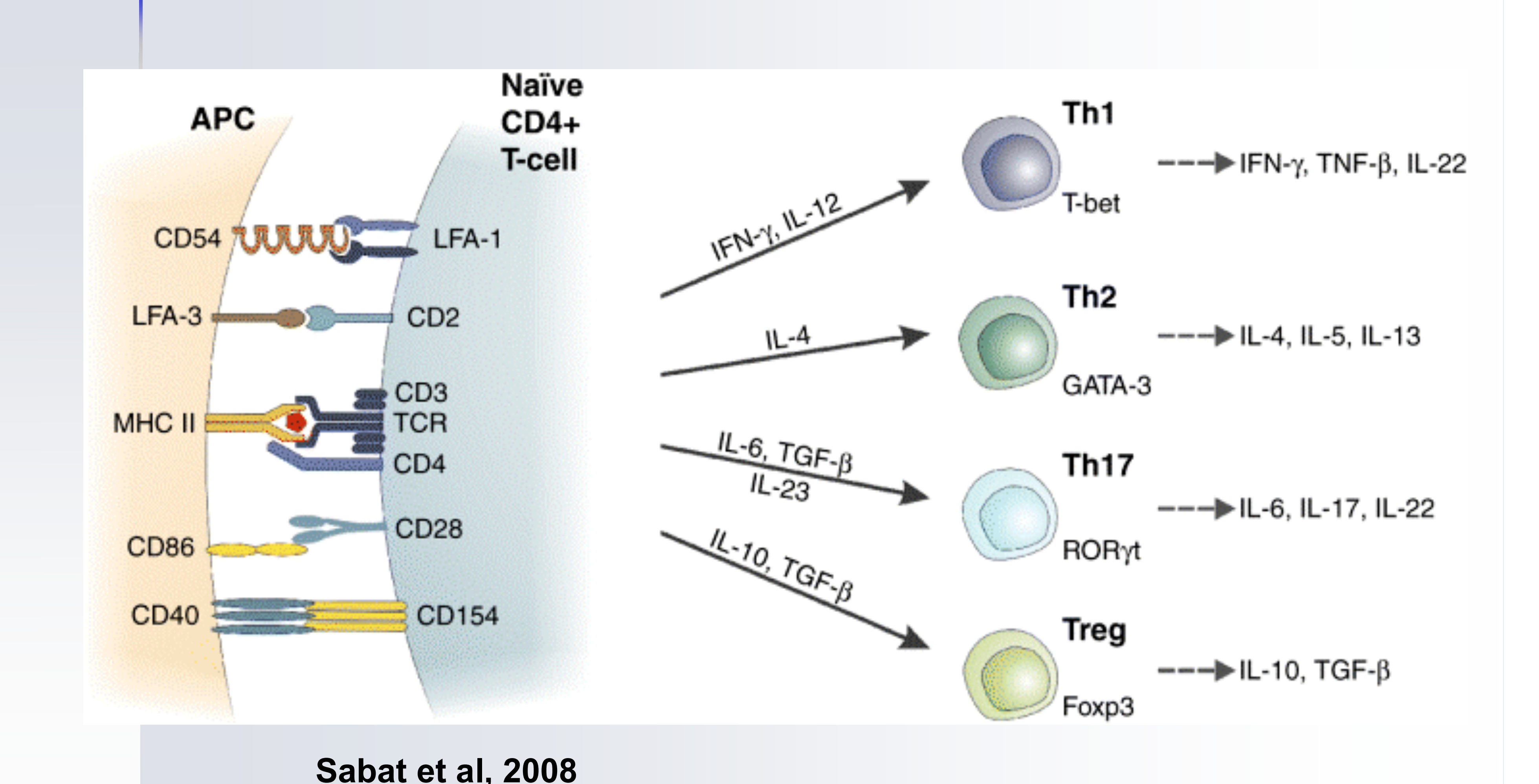
Actualité physiopathologique et nouvelles cibles thérapeutiques (anti-IL12/23)

M. Bagot

Service de Dermatologie et Inserm U841, Paris 12 Créteil

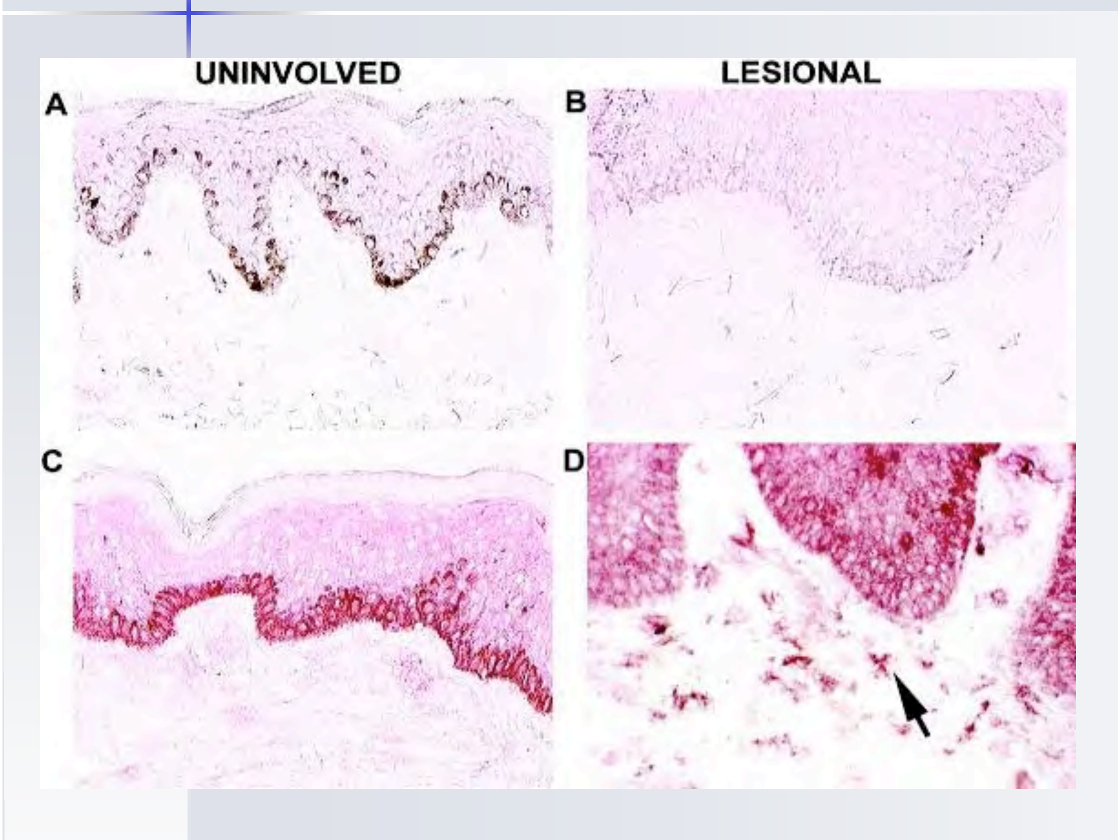


Activation de plusieurs sous-populations de lymphocytes CD4



Sabat et al, 2008

Expression augmentée d'IL-23 p40 en peau psoriasique



- Expression de p40 IL12/23 multipliée par 11,6 en peau lésionnelle psoriasique
- IL-23 surtout exprimé dans le derme

Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. Lee E et al, J Exp Med 2004; 199: 125-30

Arguments en faveur du rôle de l'IL23 dans le psoriasis

- L'IL-23 induit la différenciation de lymphocytes Th17 qui
  - produisent de l'IL-17
  - favorisent la prolifération des kératinocytes via l'induction d'IL-22
    (Chan, J Exp Med 2006; Zheng, Nature 2007)

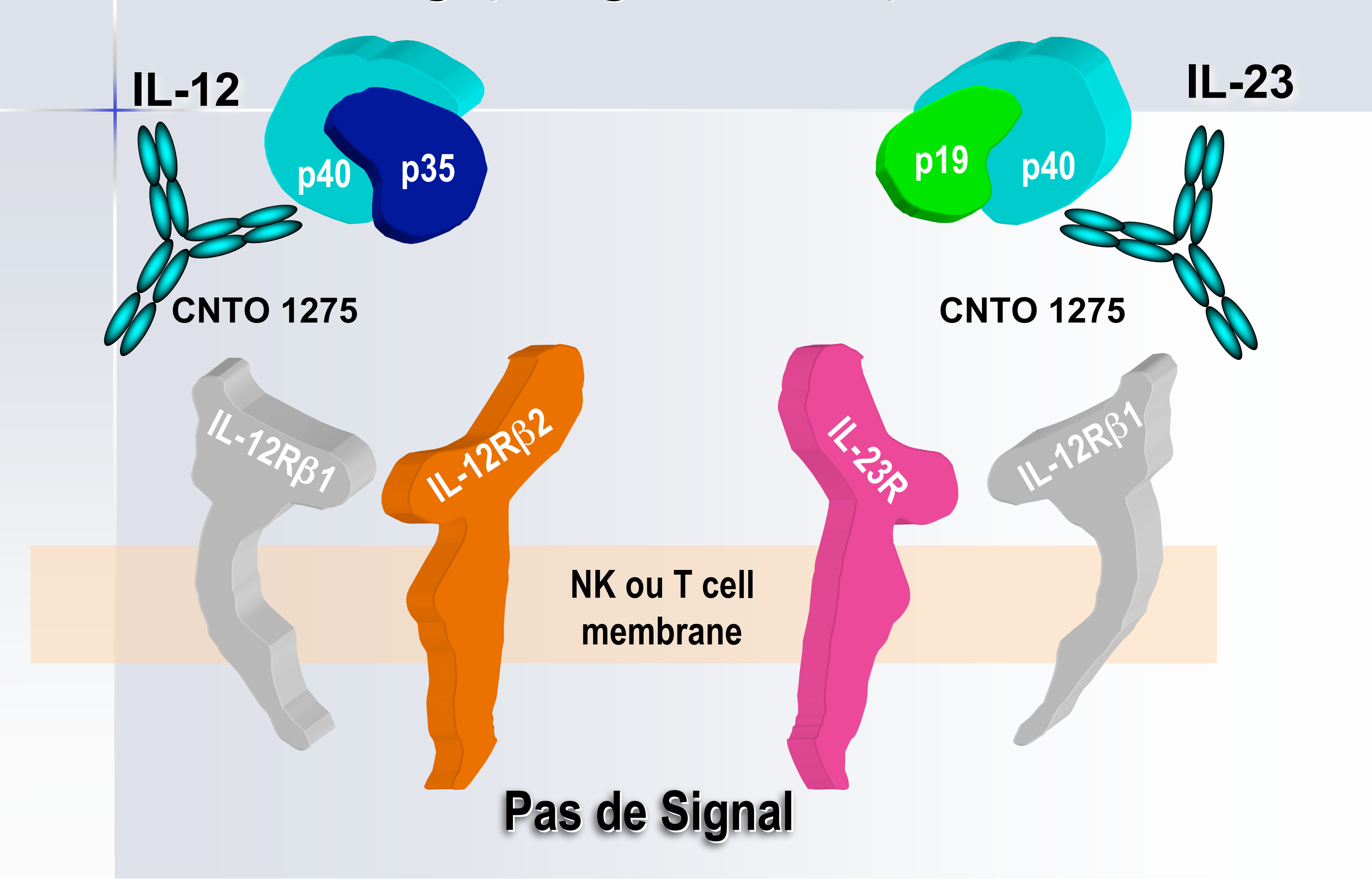
- Chez la souris, l'injection intradermique d'IL-23 génère une inflammation dépendante du TNF-alpha (érythème, hyperplasie épidermique et parakératose)

Arguments en faveur du rôle de l'IL23 dans le psoriasis

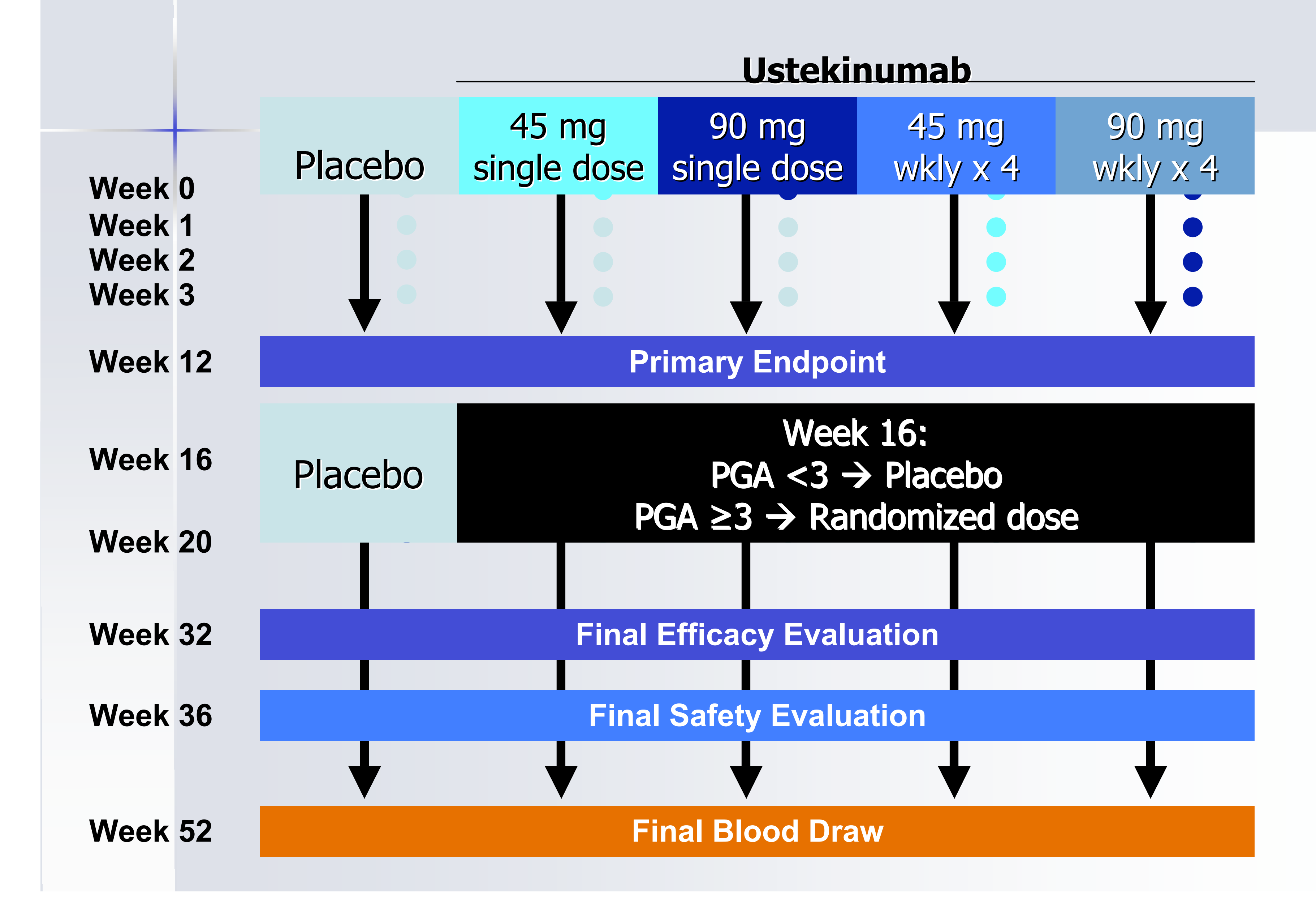
- Les souris transgéniques surexprimant IL-23 p40 développent des lésions cutanées inflammatoires
- Des polymorphismes génétiques des sous-unités de l'IL-23 sont associées au psoriasis
  (Cargill, Am J Hum Genet 2007)
- Des variations de séquences dans les gènes du récepteur de l'IL-23 et de son ligand IL-12B ont un effet protecteur contre le psoriasis
  (Capon, Hum Genet 2007)

A Human Interleukin-12/23 Monoclonal Antibody for the Treatment of Psoriasis

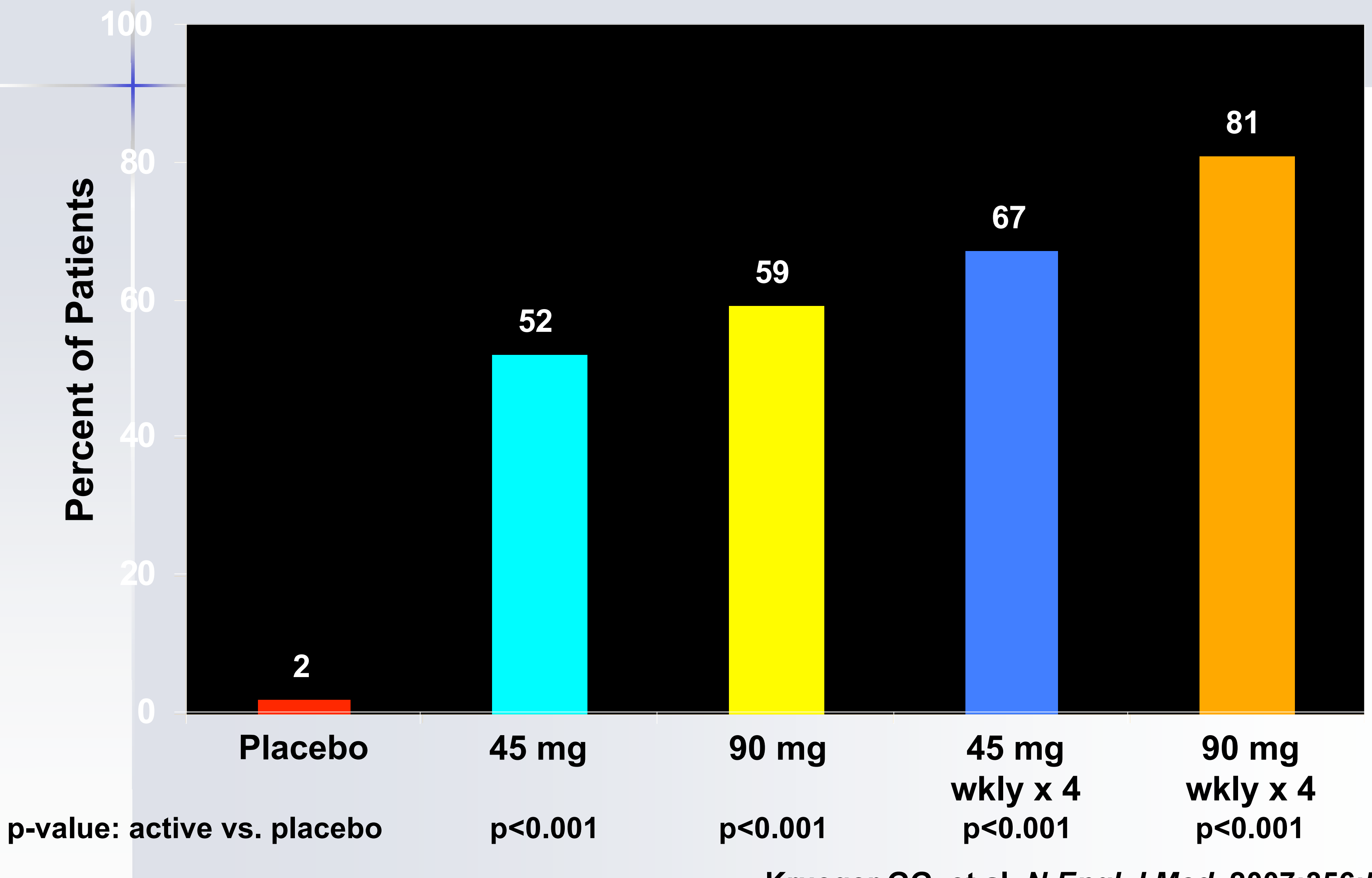
Gerald G. Krueger, *N Engl J Med. 2007;356:580–592*



Protocole de l'étude

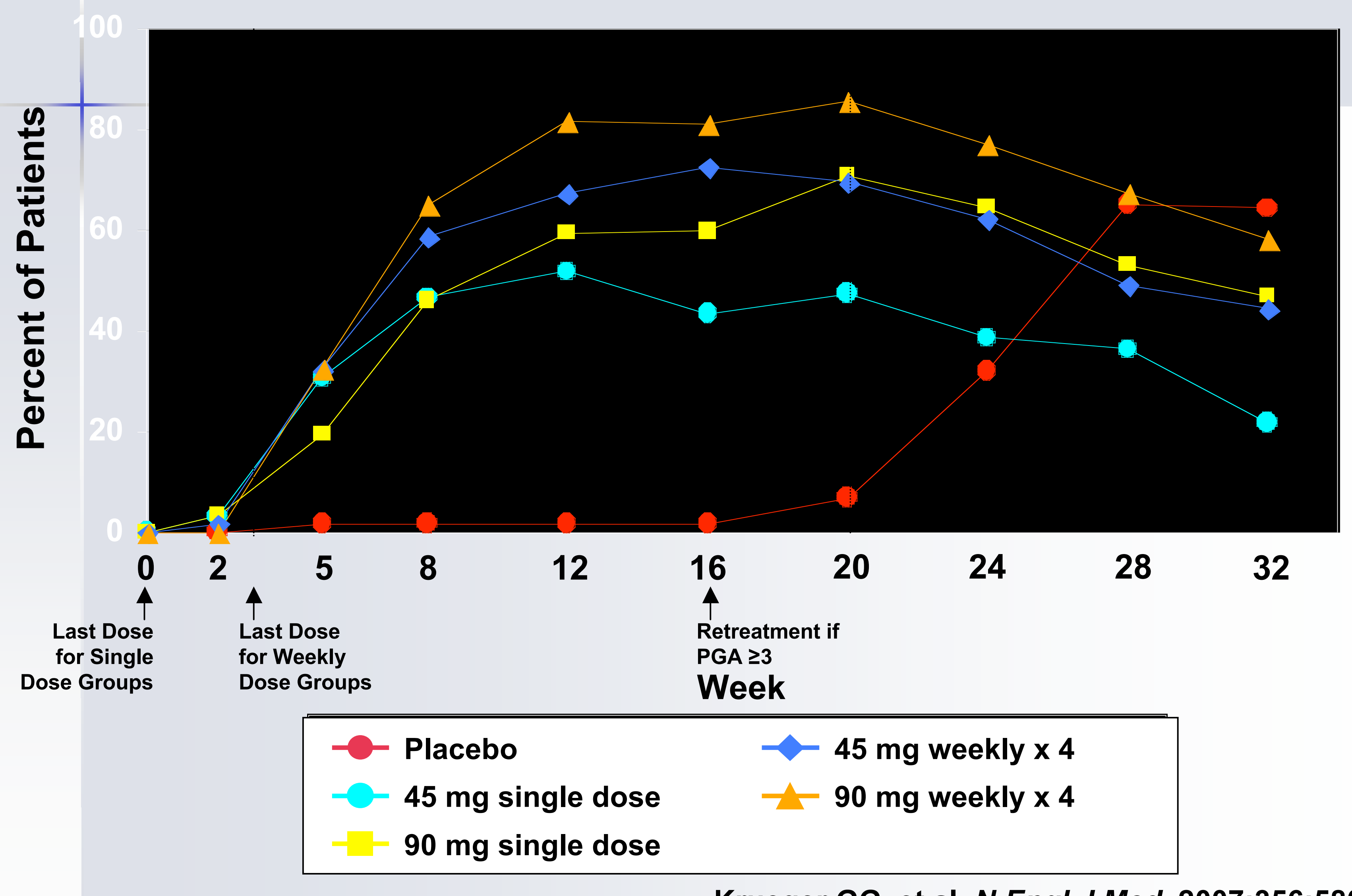


Critère principal: PASI 75 à 12 sem



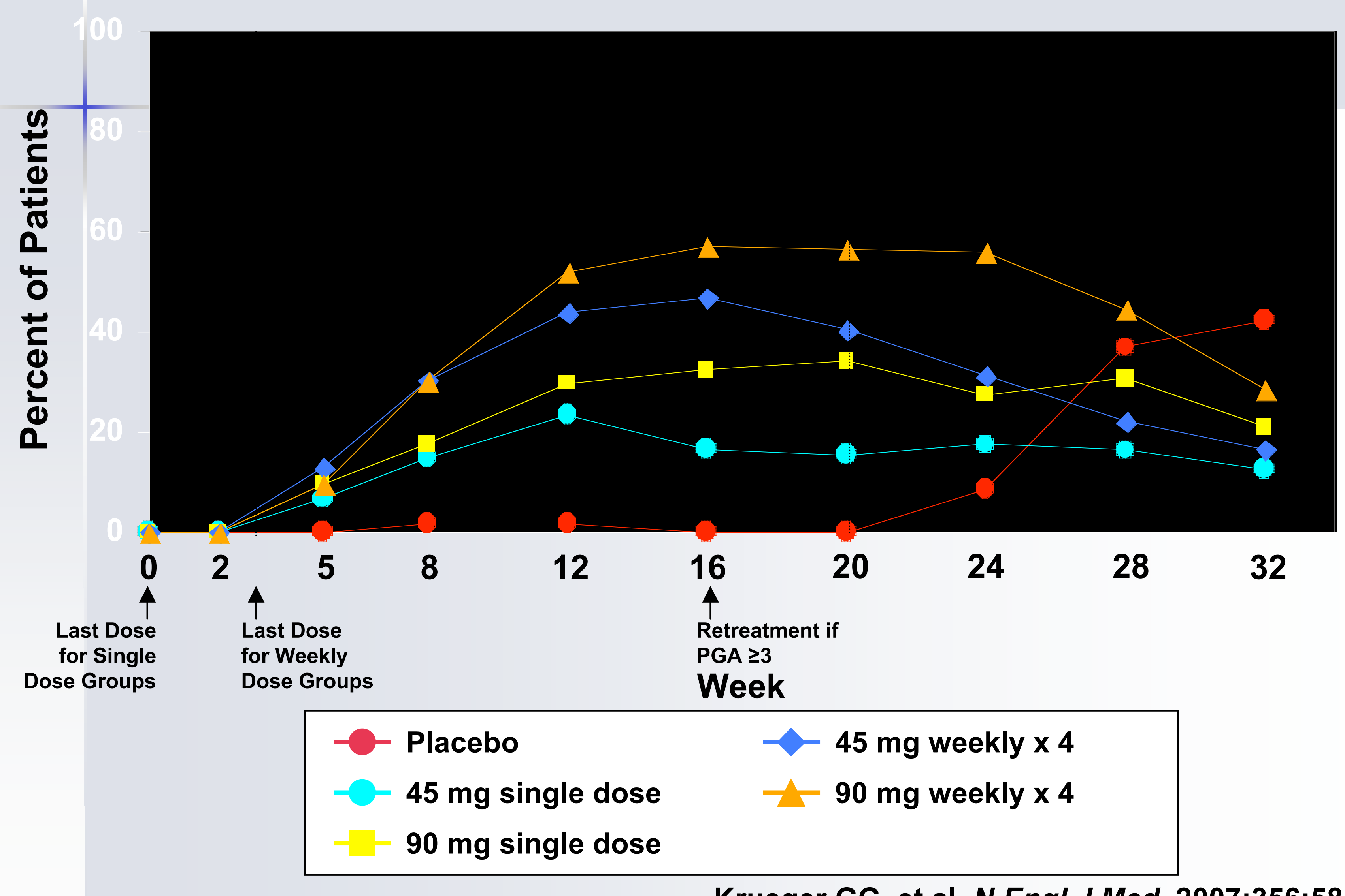
Krueger GG, et al. *N Engl J Med.* 2007;356:580–592.

Evolution du PASI 75



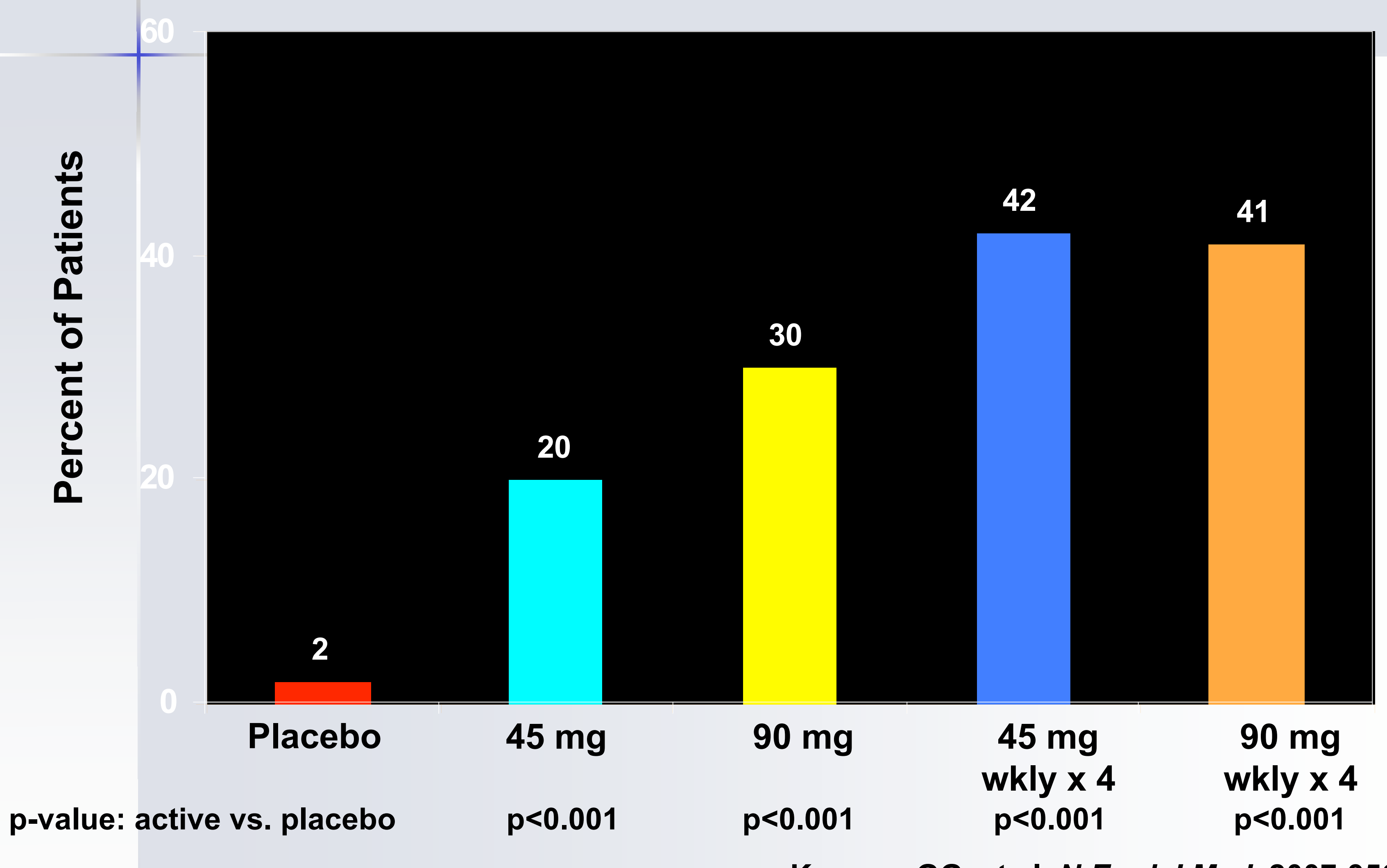
Krueger GG, et al. *N Engl J Med.* 2007;356:580–592.

Evolution du PASI 90



Krueger GG, et al. *N Engl J Med.* 2007;356:580–592.

DLQI à 0 à la semaine 12



Krueger GG, et al. *N Engl J Med.* 2007;356:580–592.

Krueger GG, et al. *N Engl J Med* 2007;356:580–592

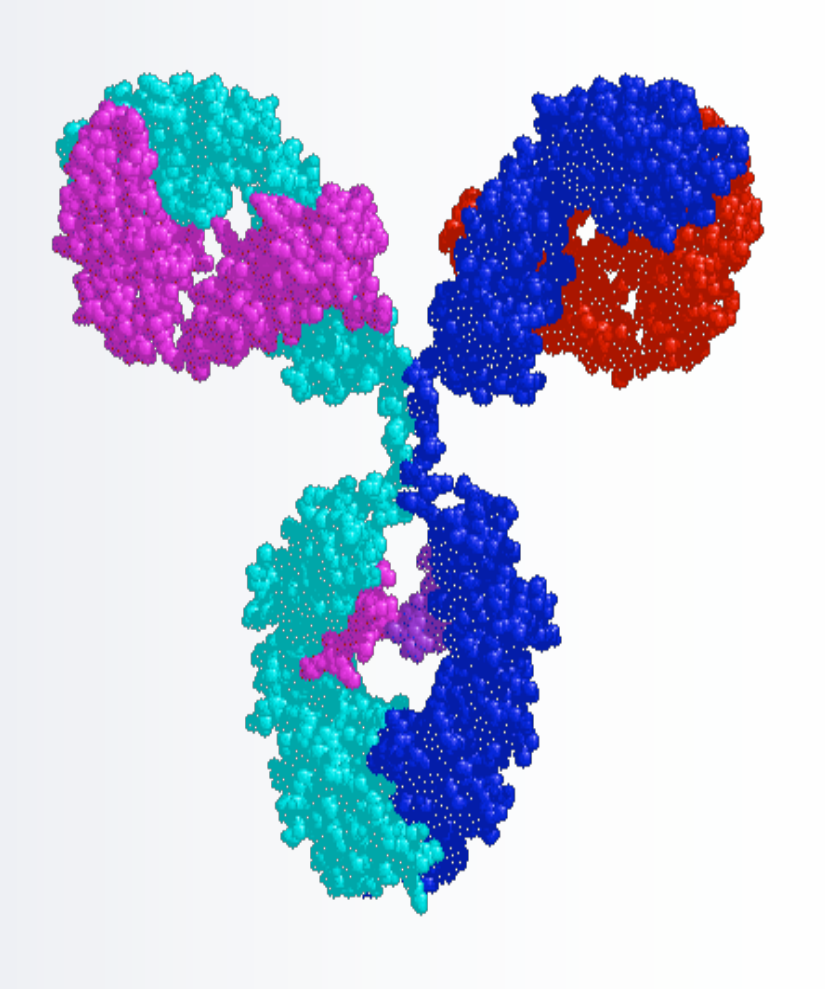
- Les anticorps anti-IL-12/23 sont un nouveau traitement très efficace du psoriasis en plaques
- Injections espacées toutes les 12 semaines après une période d'induction
- Proportion importante de malades ayant une amélioration de 75%, voire 90% du PASI
- Amélioration d'au moins 50% chez pratiquement tous les malades
- Amélioration importante de la qualité de vie
- Durée de la réponse prolongée
- Très bonne tolérance pendant la durée de l'étude

Safety and Efficacy of ABT-874, a Fully Human IL-12/IL-23 Monoclonal Antibody, in the Treatment of Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis.

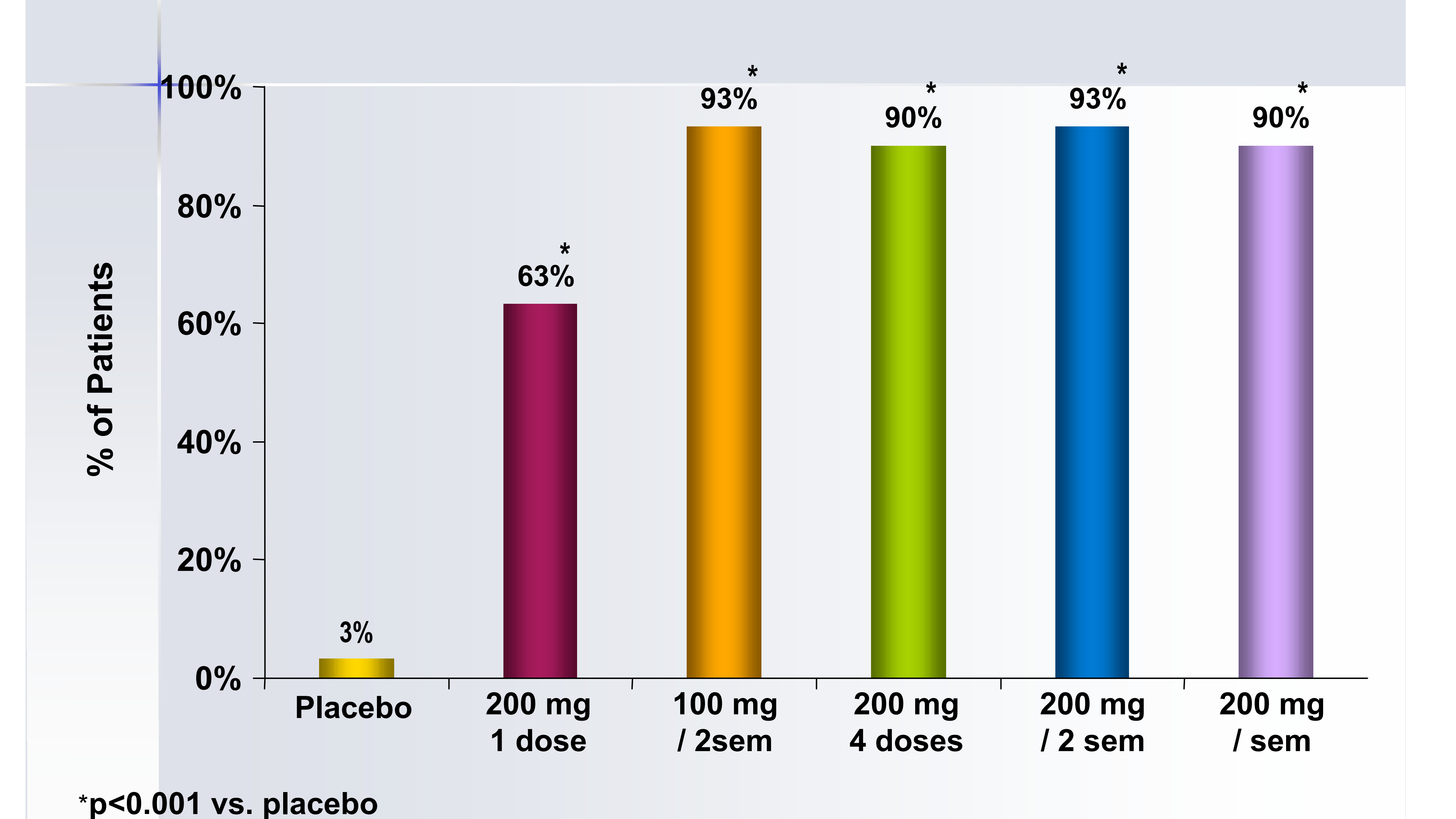
AB Kimball, KB Gordon, RG Langley, A Menter, EK Chartash, J Valdes

Arch Dermatol 2008; 144: 200-027

- Anticorps humain haute affinité
- Neutralise les réponses IL-12 in vivo chez l'animal
- Etude phase 2 randomisée contre placebo
- Analyse de l'efficacité de plusieurs schémas thérapeutiques

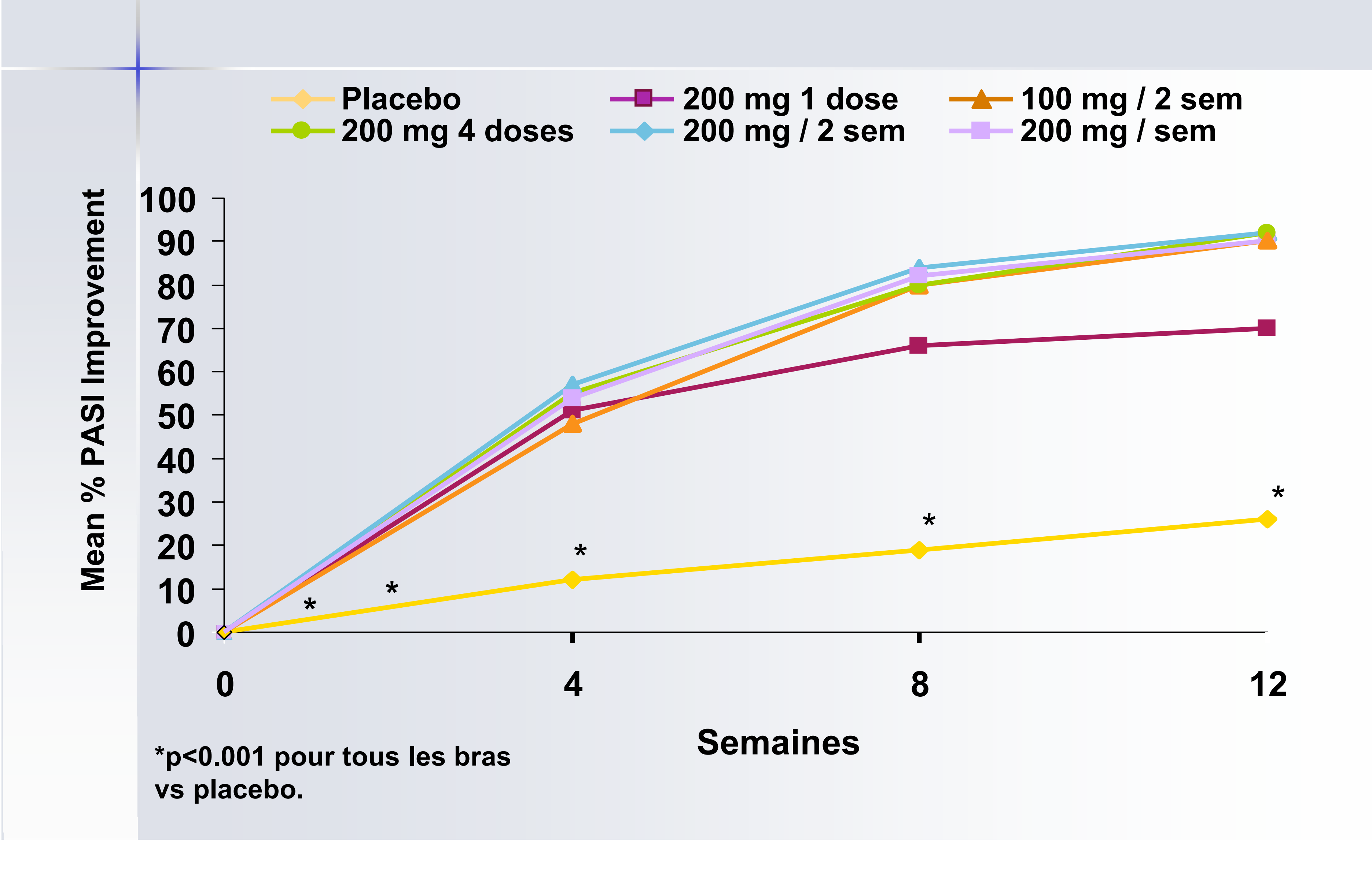


PASI 75 à la semaine 12



*p<0.001 vs. placebo

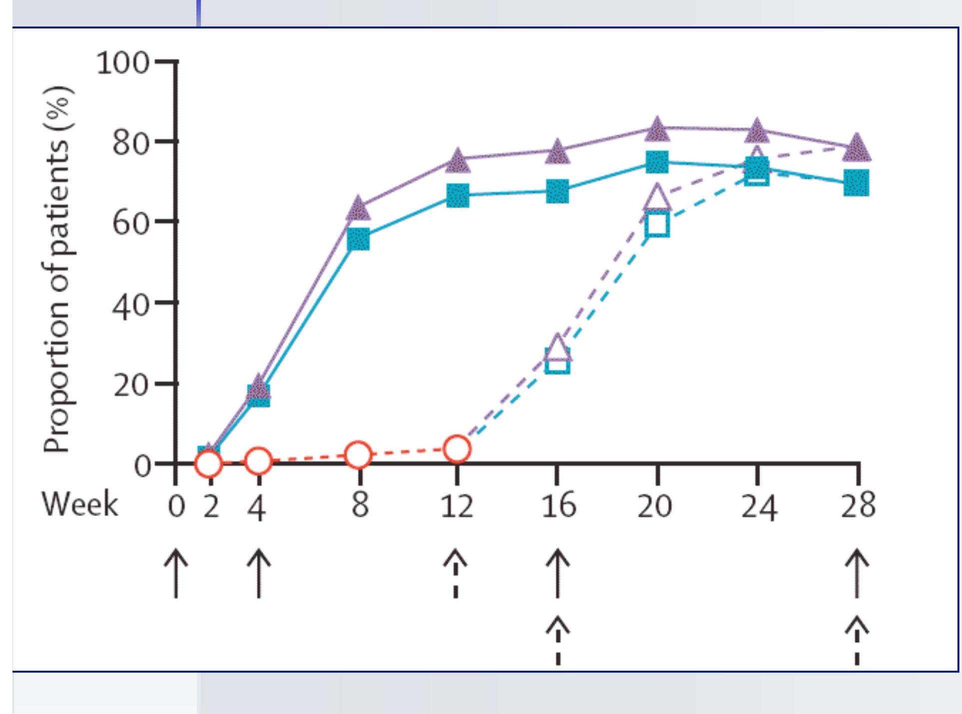
Pourcentage d'amélioration du PASI



Leonardi C. Lancet 2008; 371: 1665–74
PHOENIX 1

- Etude phase 3, double insu contre placebo
- 766 patients
- Ustekinumab 45mg et 90mg à S0, S4 puis toutes les 12 sem (possibilité d'augmenter toutes les 8 sem)
- Re-randomisation à sem 40 maintenance ou arrêt jusqu'à 76 sem
- Maintien de l'efficacité pendant 18 mois
- Réversibilité à l'arrêt avec rechute du psoriasis
- Pas de risque augmenté d'infection grave, affection démyélinisante, cancers, lymphomes ou affection cardio-vasculaire

Papp KA et al. Lancet 2008;371:1675-84
PHOENIX 2



- Etude randomisée en double insu contre placebo
- 1230 patients
- Ustekinumab 45mg et 90mg, S0, S4 puis toutes les 12 sem jusqu'à 52 sem
- Possibilité d'augmenter toutes 8 sem avec amélioration du résultat chez répondeurs partiels

Etude de phase 3 multicentrique randomisée comparant Ustekinumab et Etanercept

C. Griffiths, EADV Paris Sept 2008

- 903 patients:
  - 209 Ust 45mg S0, S4
  - 347 Ust 90mg S0, S4
  - 347 Eta 50mg x 2 / sem
- PASI 75 à la semaine 12
  - Ust 45mg: 67,5% ($p=0,012$)
  - Ust 90mg: 73,8% ($p<0,001$)
  - Eta: 56,8%
- PGA « cleared or minimal »
  - Ust 45mg: 65,1% ($p<0,001$)
  - Ust 90mg: 70,6% ($p<0,001$)
  - Eta: 49%

Risques à long terme du blocage de l'axe IL-12 ?

- Les souris invalidées pour l'IL-12, qui ne produisent pas d'IL-12 et

- Les malades avec une anomalie génétique induisant une diminution de la production d'IL-12

- Présentent une susceptibilité augmentée aux pathogènes intra-cellulaires en particulier les infections à mycobactéries et salmonelles *(de Jong R, Science 1998)*

Risques à long terme du blocage de l'axe IL-12 ?

- Chez les malades ayant un déficit en IL-12Rβ1 ou IL-12p40, les quantités de cellules NK produisant de l'IFN-gamma et de lymphocytes effecteurs mémoire exprimant CD56 sont très diminuées
- L'IL12/23 est indispensable pour la maturation et la différenciation des NK et le maintien de la mémoire des lymphocytes T effecteurs mémoire CD56

Guia S et al, A role for interleukin-12/23 in the maturation of human natural killer and CD56+ T cells in vivo. Blood, May 2008; 111: 5008 - 5016.

Risques à long terme du blocage de l'axe IL-12 ?

- Maladie de Hodgkin du sujet jeune
- Mesure de la production d'IL-12 chez malades, jumeaux et témoins appariés
- Malades et jumeaux ont des taux d'IL-12 respectivement 60.6% (*P* = .002) et 49% (*P* = .04) plus bas que les témoins
- Un polymorphisme pour l'IL-12 connu pour en réguler l'expression est associé à un risque de 2,8 de Hodgkin du sujet jeune.
- Une production diminuée d'IL-12 est associée à un risque augmenté de survenue de Hodgkin

Cozen W et al, Interleukin-2, interleukin-12, and interferon-levels and risk of young adult Hodgkin lymphoma. Blood 2008; 111: 3377 - 3382

Anti-IL12/23, une nouvelle cible thérapeutique

- Apport majeur
  - d'une nouvelle cible thérapeutique
  - de nouveaux schémas d'administration
- Remarquable efficacité et parfaite tolérance à court et moyen terme
- Risque à long terme
  - A évaluer sur des études de plus longue durée sur de plus grands nombres de malades
  - Importance de la recherche sur la mise en évidence de « signes d'alerte » biologiques